

Immunosuppresseurs et glucocorticoïdes

Introduction

Ttt datant des années 1950 des MAI et de la transplantation. L'objectif est double : traiter les accès aigus & prévenir les futurs accès.

Corticoïdes

L'histoire de la cortisone

- Maladie d'Addison (1855) → on réalise que les surrénales sont indispensables.
- Polyarthrite Rhuma : on pensait en 1920 que c'était infectieux ; Hench réalise en 1929 que les ictères amélioraient la PR
- En parallèle, extraction du cortisol des glandes surrénales ; recherche accélérée pdt la guerre (booster les soldats dans les années 1940). En 1949, le cortisol est utilisé par Hench dans la PR → le malade se porte mieux.

Principaux types de corticoïdes

On a d'abord découvert la cortisone, puis on l'a modifiée (cf prednisone)

Activité immunologique des corticoïdes

- Activité anti-inflammatoire :
 - o Voies de synthèse des leucotriènes et de la prostaglandine
 - o ↓ de l'hyperperméabilité capillaire & de la vasoD
 - o ↓ chimiotactisme
 - o ↓ prolifération des fibroblastes
- Effet immunosup :
 - o Lipophiles (récepteur ic)
 - o Inhibition de cytokines IL1, 2, IFN
 - o Inhibition des fonctions lymphocytaires T helper et cytotoxiques B et DC
- Effet anti-allergique : inhibition de l'effet des IgE et du relargage des médiateurs de l'allergie

Corticothérapie prolongée



- Choix de la molécule :
 - **Prednisone = Cortancyl = référence**
 - Prednisolone = Solupred, moins bonne biodisponibilité
 - Méthylprednisolone = Medrol
- Nombre de prises : fragmentation en 2 prises pour contrôler l'inflammation

- Choix de la voie d'administration : locale à privilégier (moins d'effets indésirables), IV en bolus → ex du **Bolus de solumédrol** : 1g*3/j, le matin si possible,
 - Précautions : ECG ++ (TSV), iono (risque hypoK), glycémie à jeun
 - Effets indésirables (EI) : exanthème, tachycardie, tb du sommeil, infections fréquentes (**tuberculose, anguillulose**), ostéoporose, peu de fièvre ++, perforations digestives... Globalement, diminue les symptômes.
- Ostéoporose : risque dès les 6 premiers mois, y compris pour de faibles doses. Prévention par des bisphosphonates ++ (/!\ CI si grossesse, reste 3 mois dans les os !) ou vit D & correction des apports calciques
- Diététique : élimination des sucres d'absorption rapide, régime hypo) normocalorique en privilégiant les légumes et protéines (éviter les féculents++)
- Observance : clinique (Cushing, prise de poids) et hémogramme (éosinopénie à 0, baso 0, HLPNN, hyperlymphocytose puis lymphopénie)
- Décroissance et sevrage : après phase d'attaque de 4-6 semaines, baisse de 10% tous les 15j, attention au seul critique de 5mg qui correspond au taux physiologique fabriqué par les surrénales (faire un test au synacthène → arrêt si et seulement si cortisolémie >200ng/ml)

Immunosuppresseurs

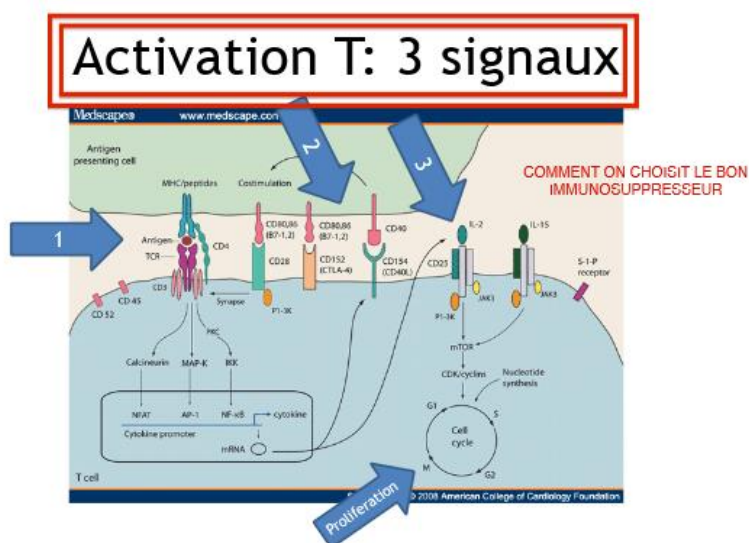
Indications : transplantations et MAI et maladies inflammatoires

Drogues : antiprolifératives, induire un déficit immunitaire, risques d'infections & cancers, toxicité (ciclosporine++)

Historique

Historique de la greffe rénale : récent ++, on réalise en 1960 qu'on peut transplanter des jumeaux monozygotes sans trop de rejet, puis on ajoute de l'azathioprine + corticoïdes, fin 1970 : ciclosporine ++ → la greffe devient un vrai traitement ! Ensuite, adaptation des traitements. Depuis les années 2000, peu de nouveautés car efficacité des anciens 😊

Comment on choisit un ttt immunosup ? ++++



Agit sur les 3 signaux nécessaires (TCR, co-stimulation, cytokines, cycle de prolifération) → nécessité d'associer ces blocages pour éviter l'échappement thérapeutiques.

Signal 1 : voie de la calcineurine – NFAT

- Cascades de phosphorylations ++, ouverture des canaux Ca → calcineurine → production d'ARNm pour les cytokines

Signal 2 : costimulation CD28, CD40L...

- passe par les MAPK, NFkB et AP1 → production d'IL2 et levée d'anergie des LT

Signal 3 : voie des cytokines = voie mTOR

- fixation des IL permet la prolifération.

Cible 4 = prolifération

Etape 1 : ciclosporine et tacrolimus

- **Ciclosporine** : cible = calcineurine → inhibe NFAT ; ↑ TGFb → ↓ l'inflammation mais ↑ la prolifération fibroblastique ; Effets indésirables ++ (vasculaires, rénaux, hyperpilosité, troubles lipidiques...) ; Découvert via les champis
- **Tacrolimus** : se lie au FKBP-12, ciclosporine améliorée (anticalcineurine), mêmes EI mais moins prononcés, pas d'hypertrophie gingivale ni d'hyperpilosité ; métabo = foie

Etape 2 : CTLA-Ig

= abatacept, IgG humaine, se fixe bien plus au CD28 que le CD80 (empêche la costim), PR++ avec peu d'effets indésirables ;

Etape 3 : anti-IL2

- = anti-CD25 (récepteur de l'IL2), basiliximab et daclizumab, très bien toléré
- Rapamycine = sirolimus, se fixant au récepteur du NFKPB12 (idem tacrolimus) et aux TOR 1 et 2, empêchant l'entrée en cycle cellulaires des cellules activées ; EI essentiellement hématos (thrombopénie), complications infectieuses ; everolimus = amélioration de la rapamycine avec meilleure biodisp & effet antiproliférant endothélial (cf stents actifs)

Etape 4 : beaucoup de médicaments ++

Dérivent des chimios antiproliférantes /!\ **ON NE MELANGE PAS CES INHIBITEURS**

- Inhibiteurs des bases pyrimidiques (leflunomide), inhibent des enzymes clés, ciblent les LT et LB (PR, SEP)
- Inhibiteurs de bases puriques :
 - **aziathioprine = Imurel** : peu d'EI, très bon o=immunosup, crée des aa non codants ; Toxicités rénales, hépatiques, hématos
 - **Mycophenolate = mofétyl** : très bonne biodisponibilité, greffes et MAI ++, très bonne tolérance (surveillance hépatique et hémato), dérive de l'acide mycophénolique couplé à un sucre, cibles les LT++ et un peu les LB ;
- Antifolates :
 - **Méthotrexate** : ttt de réf de la PR, antiprolifératif T et B, faible dose ++ par rapport aux chimios, très bien toléré
- Agents alkylants :
 - **Cyclophosphamide = endoxan**, avant c'était la référence, remplacé par mycophénolate, bloquent le cycle c en G2, avant donné per os (effets indésirables)

++), aujourd'hui donné IV et c'est bcp mieux, associé au Mesna (évites les cystites hémorragiques)

Drogues lymphopéniantes = déplétantes

Anti-thymocytes globulines =ATG : Sérums anti-lymphocytaires dirigés contre CD52, Ac dvpés chez l'animal dirigé contre les lymphocytes ++ (/!\ immunosupp totale dans les 3 jours), risque de maladie sérique (réaction immuno contre l'Ac injecté dans les 10 jours → vascularite ++).

Campath 1 = Alemtuzumab : Ac monoclonal anti CD52, déplétion massive, très très efficace mais risques ++, pas d'AMM pour les greffes

Rituximab vise les LB (anti CD20), efficace dans certaines MAI

Stratégies thérapeutiques

Induction : 1^e semaine

Ac polyclonaux anti-T chez les aptients à haut risque immuno ou des Ac monoclonaux anti R de l'IL2 si faible risque + trithérapie (inhibiteur de la calcineurine, anti-prolifératif, glucocorticoïdes) = on détruit les 3 signaux.7

Période de maintenance

- « pré-adaptative » = 3-6 mois de doses pleines d'inhibiteurs de la calcineurine et d'anti-prolifératifs avec faible dose de glucocort. Risque de rejet aigu $\leq$ max ++ (95%), la majorité étant réversible par bolus de glucocort. Attention aux infections opportunistes → prévention systématique.
- « post-adaptative » après le 6^e mois, à vie, si possible arrêt des GC.

Schéma thérapeutique

